

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2732056号

(45) 発行日 平成10年(1998) 3月25日

(24) 登録日 平成9年(1997)12月26日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	A B U		A 6 1 K 37/18	A B U
35/60	A B R		35/60	A B R

発明の数 2 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願昭62-245758	(73) 特許権者	999999999 仙味エクス株式会社 愛媛県大洲市平野町野田779番地2
(22) 出願日	昭和62年(1987)10月1日	(72) 発明者	末綱 邦男 山口県下関市川中本町16-14
(65) 公開番号	特開平1-90128	(72) 発明者	飯島 克裕 愛媛県八幡浜市大字八代222番地の4
(43) 公開日	平成1年(1989)4月6日	(74) 代理人	弁理士 戸田 親男
前置審査		審査官	内田 淳子
		(56) 参考文献	特開 昭62-169732 (J P, A) 特開 昭58-126812 (J P, A) Japanese Heart Journal, Vol. 19 (1978) P. 620-621

(54) 【発明の名称】 降圧並びに血管拡張剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

1. 下記の物理化学的性質を有するイワシ由来のペプチド DAN-100 を含有してなる血圧降下並びに血管拡張性組成物。

1. 元素分析値

C; 41.5%, H; 6.7%, N; 16.9%, O; 34.9%

2. 分子量

セファデックス G-25 カラムクロマトグラフィーにより分子量 1 万以下、500 以上と推定される。

3. 融点 173°C

4. 比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = 23^\circ$

5. UV スペクトル 特異な吸収は認められない。

6. IR スペクトル 第 1 図のとおり

7. 溶剤に対する溶解性

水、メタノール、DMSO 等極性溶媒に可溶であるが、クロ

2

ロホルム、ヘキサン等非極性溶媒に不溶

8. 呈色反応

ニンヒドリン反応 +

ビウレット反応 +

銅-フォーリン反応 +

フェノール硫酸反応 -

9. 塩基性、酸性、中性の区別

弱塩基性、pH 9.60 (10% 溶液)

10. 物質の色、形状

10 白色粉末

11. 水分含量

4.01% (常圧乾燥法)

12. 塩分

8.19% (Cl として電位差滴定法により測定)

13. 全窒素及びアミノ酸窒素

T-N:16.81% (ミクロケールダール法)

アミノ酸態-N:2.46% (ホルモール法)。

2. 下記の物理化学的性質を有するイワシ由来のペプチドDAN-100及び卵黄を含有してなる血圧降下並びに血管拡張性組成物。

1. 元素分析値

C;41.5%, H;6.7%, N;16.9%, O;34.9%

2. 分子量

セファデックスG-25カラムクロマトグラフィーにより分子量1万以下、500以上と推定される。

3. 融点 173°C

4. 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ $\nabla = 23^\circ$

5. UVスペクトル 特異な吸収は認められない。

6. IRスペクトル 第1図のとおり

7. 溶剤に対する溶解性

水、メタノール、DMSO等極性溶媒に可溶であるが、クロロホルム、ヘキサン等非極性溶媒に不溶

8. 呈色反応

ニンヒドリン反応 +

ビウレット反応 +

銅-フォーリン反応 +

フェノール硫酸反応 -

9. 塩基性、酸性、中性の区別

弱塩基性、pH9.60 (10%溶液)

10. 物質の色、形状

白色粉末

11. 水分含量

4.01% (常圧乾燥法)

12. 塩分

8.19% (Clとして電位差滴定法により測定)

13. 全窒素及びアミノ酸態窒素

T-N:16.81% (ミクロケールダール法)

アミノ酸態-N:2.46% (ホルモール法)。

【発明の詳細な説明】

(発明の属する技術分野)

本発明は、血圧降下並びに血管拡張剤に関するものであり、更に詳細には、魚肉由来の天然物を用いた極めて安全性の高い新規な降圧、血管拡張剤に関するものである。

(従来技術)

従来よりレニン-アンジオテンシン系が本態性高血圧の重要な要因の1つであると考えられており、血管降下剤としては、このレニン-アンジオテンシン系において中心的な役割を果しているアンジオテンシンI変換酵素(ACE)の活性を抑制する作用する有する薬剤がいくつか知られている。

しかしながら、実用に供されている血圧降下剤、血管拡張剤は、いずれもそのほとんどは合成された医薬品であって、天然物を有効成分とするもので実用化されているものは非常に少ない。

一方、魚類成分に関しては、イワシやアジ等に多く含まれる魚油成分については、主としてエイコサペンタエン酸の抗動脈硬化作用が注目されており、魚肉については、バチルス属細菌や植物由来のプロテアーゼによる魚肉蛋白質や大豆蛋白質の加水分解物を有効成分とする血圧降下剤が既に提案されている(特開昭62-169732)。

しかしながら、本発明のように、魚肉を自己消化した後、蛋白分解酵素処理して得たペプチド混合物の生理活性作用に注目した例は報告されていないし、ましてや、ペプチド混合物と卵黄との併用については全く知られていない。

(発明が解決しようとする課題)

上述したように、既知の血圧降下剤、血管拡張剤は、過度の鎮静、衰弱、口渴等の副作用は避けられず、有効性の点でも満足できるものは少ないし、その大部分は非経口投与しかできず経口剤は非常に少ないのが現状である。

(課題を解決するための手段)

本発明は、上記した欠点のない、安全性が高く、副作用もないすぐれた降圧、血管拡張剤を開発する目的でなされたものである。

特に安全性、低毒性の面から、本発明者等は、合成した人工化合物ではなく天然物由来の物質が好適であるとの観点にたった。そして、通常、血圧降下剤は長期間服用することから、経口投与することができ、特に安全性の面で問題のない物質をスクリーニングすることとし、各方面から検討の結果、前述した魚介類不飽和脂肪酸による動脈硬化予防作用に注目し、魚介類の他の成分にも有用な生理活性物質が存在するのではないかとこの着想を得、魚介肉の加水分解物に着目した。

そして魚介肉を自己消化処理した後の蛋白分解酵素による加水分解物には降圧作用のほかに血管拡張作用があるのみならず、きわめて安全であるとの新知見を得、これらの新知見を基礎として更に検討、研究した結果、本発明が完成されたのである。

本発明は、魚類筋肉を自己消化処理した後の蛋白分解酵素による加水分解物及び必要あれば卵黄を更に併用しこれを有効成分とするものである。

本発明を実施するには、魚類を原料とし、先ず、これを採肉機、デボーナー等によって処理して魚肉質を分離する。原料には出来る限り新鮮なものが好ましい。分離した魚肉は、10kg程度のすり身に分割し、このまま次の処理に使用してもよいが、-20~-50°C、例えば-30°C、程度の冷気を吹き付けて急速凍結し、-20~-25°Cに保存しておき、必要に応じてこれを適宜使用するようにしてもよい。

魚類としては、イワシ、アジ、マグロ、カツオ、サンマ、サバ等赤身魚；ヒラメ、タイ、キス、コノシロ、タラ、ニシン、ブリ等白身魚；サメ、エイ等軟骨魚肉；ワカサギ、コイ、イワナ、ヤマメ等淡水魚肉；アイザ

メ、アンコウ等深海魚肉のほか、エビ、カニ、タコ、アミ類等も適宜使用できる。

このようにして採肉した後、粉碎機等によって魚類筋肉を粉碎し、粉碎魚介肉を加水した後攪拌タンク内で35～60℃程度、好ましくは40～55℃に1～5時間保持して自己消化せしめ、しかる後に酵素を添加して分解せしめる。

酵素としては、蛋白質分解酵素を使用し、例えば、粉碎した魚肉を（更に加水した後）酵素適温（使用酵素によって異なるが、20～60℃程度）にまで加温し、pHも適値（pH3～9程度）に調整し、蛋白分解酵素を加えて、1～30時間処理する。

蛋白分解酵素としては、蛋白質を分解し得る酵素であればすべての酵素が単独で又は混合して使用し得る。その起源は、動植物のほか微生物に求めることができ、ペプシン、レニン、トリプシン、キモトリプシン、パバイン、プロメラインのほか、細菌プロテアーゼ、糸状菌プロテアーゼ、放線菌プロテアーゼ等も広く利用できる。これらの酵素は、通常、市販されているものが使用されるが、未精製の酵素、酵素を含有した培養液、麵といった固体又は液体の酵素含有物も、目的により必要に応じて使用することができる。

0.1%濃度のプロテアーゼ液を使用した場合、魚肉としてイワシのような赤身肉を処理するときには、pH4.1、45℃で約17時間、又はpH5.9、48℃で約4時間で酵素処理は終了する。

次いで中和した後、80℃以上の温度に5～30分間保持して酵素を失活させて分解液を得る。

このようにして得た分解液が本発明の有効成分としてそのまま使用できる。

本発明においては、魚肉を直接酵素加水分解するのではなく、予じめ自己消化した後に、蛋白分解酵素処理するため、有効成分であるペプチド混合物を溶かし込んでいる分解液の収率が大幅に上昇し（その結果、不溶性の分解残渣の生成量は大幅に減少する）、特に工業的な面からすぐれた効果が奏される。

また、この酵素分解液は、常法にしたがって限外濾過して分画分子量500～5000程度のペプチド溶液とし、これを本発明の有効成分としてもよい。

また更に、上記によって調製した酵素分解液は、バイブスクリン等によって濾過し、必要によりジェクター処理した後、シャープレス遠心分離機等を用いて、例えば10,000～30,000rpmで遠心分離する。

これを常法により濃縮し（30Bx程度にまで）た後、再度遠心分離してペプチド原液を得る。

次いで、ペプチド原液は、活性炭を加えて攪拌して脱色した後濾過する。濾液にアルコールを加えて放置する。アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が好適であるが、他のアルコールを使用してもさしつかえない。

アルコールは冷時使用し（0～10℃）、ペプチド原液と等量ないし30倍以上使用する。冷アルコール添加後、冷室に30分～3時間以上放置して沈殿を生成せしめる。

得られた沈殿は、加水して溶液となし、クロマトグラフ処理するのであるが、ペプチド原液の場合と同様に、沈殿物をそのまま前記した各種の用途に使用してもよい。

上記溶液は、イオン交換樹脂で処理するが、樹脂としては、カチオン交換樹脂、特に強酸性カチオン交換樹脂を使用する。例えば、これらの樹脂を充填したカラムに上記溶液を注入し、水洗したあと希アルカリ水等のアルカリ水溶液で溶出し、溶出液を得る。

得られた溶出液は、減圧濃縮等の方法によりアンモニアを除去した後、必要に応じて濃縮して、常法にしたがって凍結乾燥等の方法によって粉末化し、目的とする塩基性ペプチドを得る。前記したように、上記溶出液を、濃縮又は希釈して、各種の用途に使用してもよい。

このようにして得られたペプチドは、文献未知でしかも極めて有用な新規なものであって、DAN-100と命名した。このDAN-100も本発明の有効成分として使用できるし、DAN-100の調製過程で生成する各成分もすべて本発明で使用できる。

ペプチドDAN-100の物理化学的性質は次のとおりである。

1. 元素分析値

C; 41.5%, H; 6.7%, N; 16.9%, O; 34.9%

2. 分子量

セファデックスG-25カラムクロマトグラフィーにより分子量1万以下、500以上と推定される。

3. 融点 173℃

4. 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 23°

5. UVスペクトル 特異な吸収は認められない。

6. IRスペクトル 第1図のとおり

7. 溶剤に対する溶解性

水、メタノール、DMSO等極性溶媒に可溶であるが、クロロホルム、ヘキサン等非極性溶剤に不溶

8. 呈色反応

ニンヒドリン反応 +

ビウレット反応 +

銅-フォーリン反応 +

フェノール硫酸反応 -

9. 塩基性、酸性、中性の区別

弱塩基性、pH9.60（10%溶液）

10. 物質の色、形状

白色粉末

11. 水分含量

4 4.01%（常圧乾燥法）

12. 塩分

8.19%（Clとして電位差滴定法により測定）

13. 全窒素及びアミノ酸態窒素

T-N:16.81% (ミクロケルダール法)

アミノ酸態-N:2.46% (ホルモール法)

このようにして得た魚肉分解液又はその処理物は、そのまま、又は濃縮あるいは希釈して、又は凍結乾燥処理等乾燥粉末化して有効成分として使用する。

本発明に係るペプチド物質は、後記する試験例からも明らかなように卓越した降圧、血管拡張作用を示すので、これらの疾病の予防・治療用医薬、輸液ないし栄養食品、健康食品等の経口組成物として広範に使用することができる。

医薬として使用する場合には、経口又は非経口投与することができる。経口投与の場合には、例えば常法にしたがい、錠剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤、散剤とすることができる。又、非経口投与の場合には、例えば注射薬製剤、点滴剤、坐剤等として使用することができる。

既述したように従来より実用化されていた降圧、血管拡張剤は経口投与可能なものがきわめて少なかったのであるが、全く驚くべきことに、後記する試験例からも明らかなように、前記した本発明に係る魚肉分解液、その関連物を卵黄と併用して経口投与した場合、ペプチドの吸収が促進され、きわめて顕著な *in vivo* の薬効が奏され、卵黄との併用も本発明の重要な特徴の1つである。

卵黄としては、鶏卵のほか、ウズラ、アヒルその他鳥類の卵が主として使用されるが、他の動物の卵も適宜使用できる。卵黄としては、卵黄自体をそのまま使用してもよいが、水や生理的食塩水等溶媒で希釈して卵黄液として使用してもよく、希釈率は適宜自由に定めればよい。経済性と有効性とを両立せしめるには、約10～50%卵黄液とするのが好都合である。

投与する場合は、卵黄(液)に魚肉分解液等を5～50%程度溶解させて用いてもよいし、両者を単に混合して用いてもよいし、両者をカプセルに入れ体内で混合するようにしてもよい。このように卵黄を用いれば経口投与しても所期の薬効を得ることができる。従って、安全性が高まり、副作用が軽減するのみでなく、カプセル、錠剤、ドリンク等各種製剤化し、同時に有効成分含量もコントロールして、予防用食品、栄養健康食品等の経口組成物としても使用でき、きわめて実用的である。

本発明に係る薬効成分は、天然起源でありしかも食品であるために毒性が全くないか又は極めて低く、きわめて安全である(LD₅₀>3,000mg/kg皮下、>5,000mg/kg経口：いずれもラット)。

本発明に係る薬効成分は、その種類、投与方法、患者の症状、年齢等によって異なるが、約0.1～6000mg/kg/日であり、1日に1～4回投与するのが好ましい。なお、予防目的のために健康人が服用する場合には、投与量、投与回数等に格別の制限はない。また必要ある場合には、他の薬剤との併用も可能である。

以下、本発明を、試験例、製造例、調剤例により更に

詳細に説明する。

試験例1

後記する製造例によって調製したイワシペプチド(イワシ筋肉の酵素分解液を限外濾過し、分画分子量500～5000のペプチド溶液を凍結乾燥粉末化したもの)を用い、ラットを次の3群に分けて降圧効果を試験した。

- 1) 静脈注射群
- 2) 生理食塩水溶解経口投与群
- 3) 30%卵黄水溶液経口投与群。

10 ラットは、Hos:SHR(高血圧自然発症ラット)10週令を星野実験動物(株)から購入し、これを1週間予備飼育したものを使用した。

投与は、次のようにして行い、投与後、悲観血的尾動脈血圧装置((株)理研開発製PS-100)を用いて経時的に血圧を測定し、表-1の結果を得た。

静注投与:117mg/kgの投与量になるようにイワシペプチドを生理食塩水に溶解したもの1ml/animalをラットに投与した。

20 経口投与:(イ)イワシペプチドの投与量が4000mg/kgになるようにイワシペプチドを生理食塩水に溶解したもの6ml/animalを投与した。

(ロ)イワシペプチドの投与量が4000mg/kgになるようにイワシペプチドを30%卵黄液に溶解したもの6ml/animalを投与した。

表 1

個体番号	投与方法	投与前	20分後	30分後	1hr後	2hr後	3hr後
No1	無投与	217	9	1	3	0	
No2	静注	200	-25	-33	17	-3	
No3	〃	213	-9	-8	-48	-41	
No4	〃	223	-2	-23	-53	-28	
No5	経口投与	164		-3	-8	-1	
No6	〃	195		9	13	-9	
No7	〃	176	-1	17	19	17	
No8	経口投与(+卵黄)	241		-26	-16	-24	
No9	〃 (+卵黄)	236		-35	-32	-28	-38
No10	〃 (+卵黄)	222		-6	-12	-5	-15

(測定値は5回繰返し測定し、最高最低値を棄却し3点の平均値で示した。)

以上の結果から次のことが判る。

- 1) 静脈内への投与で明らかに降圧効果が認められた。
- 2) イワシペプチドを卵黄に溶解して経口投与した場合、血圧は顕著に低下した。その作用メカニズムの詳細は今後の研究にまたねばならないが、これは卵黄が *pino* *cytosis* 吸収を促進するためであると一応推測された。

試験例2

50 本試験例ではイワシペプチドを卵黄に溶解した系で、

投与量と血圧降下との関係を、Nifedipineを陽性対照試験とし、試験例1と同様にSHRラットを用いて試験した。

所定量のイワシペプチドを30%卵黄液になるように卵黄水に溶解して経口投与した。

投与後、悲観血的尾動脈血圧装置（株）理研開発製PS-100）を用いて経時的に血圧を測定した。測定は5回繰返して行ない、最高最低値を棄却し3点の平均を測定値とし、第2図の経過を得た。

すなわち、

1) 投与量の増加とともに血圧降下量は確実に増大した。

2) 投与後、約3時間まで降下量は増大し、投与後6時間経過後も、なお降圧効果は持続していた。

対照試料として用いたNifedipineの場合は、投与30分後で降圧量46.3mmHgと、急速に降圧したが、投与後3時間後には、14.9mmHgへと減少し、6時間後には6頭中4頭は投与前の血圧値にまで上昇してしまった。

なお、DAN-2、そのセライト濾過物、DNA-100のように本発明に係る加水分解生成物は、いずれも同様な試験結果を示した。

以上の結果から、卵黄による効果が次のように明らかとなった。

1) 卵黄水に溶解して経口投与すると、投与量に応じて確実に降圧効果を示した。

2) 降圧効果は2～3時間で最大に達し、6時間後もなお持続した。

試験例3

イワシペプチド2,4,8および16g/animalを各々20mlの精製水に溶解し、カニューレを用いて、個体別にウサギに経口的に投与した。ウサギの耳は剃毛して、血管を観察しやすくしてから投薬し、耳血管の変化を観察して血管拡張試験を行った。

ウサギはStd: NZW（ニュージーランドホワイト種）、14～15週令、体積4.0±0.5kgの雄を静岡県実験動物農業協同組合より購入し、1週間予備飼育した後、健康な動物を試験に供した。

観察の時期は、投薬前、20,30,60および120分とし、その都度同一倍率による写真撮影を行い、第3、4図の結果を得た。

その結果、2,4,8および16g/animalについて、いずれも試料投与後20分で血管の拡張が観察され、投与後120分を経過しても、回復することなく持続的に血管拡張が継続することが観察された。なお、DNA-2、そのセライト濾過物、DAN-100等本発明に係る水解ペプチドも、いずれもこれと同様の試験結果を示した。

製造例1

新鮮イワシをデボーナーで処理して採肉した。採肉した魚肉質を10kgのすり身に分割した。これを粉砕機で粉砕した後、等量の水を加え、45～48℃に加熱し、これを

攪拌タンクに移して同温に2～3時間保持して自己消化分解せしめた。次いでpHを4.1に調節した。

これにデナチーム（市販プロテアーゼ製剤商品名）の0.1%液を加え、45℃に17時間保持して酵素分解を行った。中和し、次いで15分間煮沸して酵素を失活せしめた。

これをバイブスクリーン（150メッシュ）で濾過し、濾液を5000rpmでジェクター処理した後、シャープレス遠心分離機で処理し（15,000rpm）、20Bxとなるまで常圧加熱濃縮し、そして再度シャープレス遠心処理（15,000rpm）してペプチド原液（DNA-2）を得た。

DAN-2を次のようにして液体クロマト処理し、第5図の結果を得た。

装置と測定条件

HPLCにより分離を行った。

装置：東洋曹達製CCPM

カラム：Asahipak GS-320 7.6mmID×50cmL

溶離液：6M塩酸グアニジン

流量：0.5ml/min.

検出器：UV（230nm）

図面からも明らかなように、DAN-2は、1万～100程度の巾広い分子量分布を有し、分子量約2000のものを中心とした1万～数100の巾広い部分（ピークトップ22分）と数100以下の数本のピークからなることが認められる。

次にDAN-2のBrixを35に調整し、これをセライト濾過処理し、得られたペプチド液を同様に液体クロマト処理し、第6図の結果を得た。

図面からも明らかなように、この物質は、分子量400～500のものを中心とした5000程度～数100の幅広い成分（ピークトップ27分）と、数100以下の成分ピーク数本からなることが認められる。

製造例2

製造例1と同様にして、イワシを自己消化せしめ、pH調節した後、デナチームを用いて酵素分解を行い、中和、失活処理を行った。次いで、これを限外濾過してイワシペプチドを得た。

イワシペプチドは、その液体クロマトグラムは第7図に示したとおりであって、約2000の分子量のものを中心とした1万～数100の巾広い成分から成り、数100以下の成分ピークは認められなかった。

製造例3

前記で得たペプチド原液（pH6.22）を1840mlとり、これに活性炭100gを加え60分間攪拌した後、濾過して濾液（pH6.12）1500mlを得た。

濾液を100mlとり、これに冷エタノールを2000ml加え、冷室に60分間放置して沈殿を生ぜしめた。生じた沈殿物に水を加えて溶液（E）を得た。

製造例4

上記溶液（E）を100mlとり、これをダウエックス50W

11

〔H+〕を充填したカラム(φ5×15cm)に注入した。そして、水2000mlを用いて樹脂を水洗し、2N-NH₄OH250mlを用いて溶出し、得られた溶出液を常法によりアンモニヤ除去後、凍結乾燥してペプチドDAN-100の白色粉末を得た。

調剤例1

- | | |
|---------------------|-----|
| (1) イワシペプチド(凍結乾燥粉末) | 10q |
| (2) 塩化ナトリウム | 9q |
| (3) クロロブタノール | 5q |
| (4) 炭酸水素ナトリウム | 1q |

全成分を蒸留水1000mlに溶解し、褐色アンプル1000個に1mlずつ分注し、窒素ガスで置換して封入し、注射剤を製造した。

調剤例2

- | | |
|---------------------|-----|
| (1) イワシペプチド(凍結乾燥粉末) | 10q |
| (2) 卵黄粉末 | 3q |
| (3) 乳糖 | 87q |
| (4) コーンスターチ | 29q |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 1q |

(1), (2), (3)及び17qのコーンスターチを混和し、7qのコーンスターチから作ったペーストとともに顆粒化し、この顆粒に5qのコーンスターチと(5)とを加え、得られた混合物を圧縮錠剤機で打錠し、錠剤1000個を製造した。

調剤例3

イワシペプチド液20kq、卵黄30kq、グラニュー糖10kq*

12

*に水を加えて全量を100kqとし、これを良く混合した。

次いで90~95°Cで15~30秒間殺菌処理し、品温を70°C程度にまで急冷し、予じめ殺菌した褐色ビンに100qずつ充填し、直ちに密栓し、ドリンク剤1000本を製造した。

(発明の効果)

本発明によれば、魚肉を自己消化した後、蛋白分解酵素処理して得た魚肉筋肉の加水分解物を使用することにより、すぐれた血圧降下剤、血管拡張剤を得ることができる。これらの薬剤は、直接の薬効がすぐれているだけでなく、副作用、安全性の面でも卓越しており、収率の面でもすぐれている。

そのうえ、卵黄と併用することにより、ペプチドの吸収を高めた経口剤にすることも可能となり、投与が簡便化されるとともに薬害も大巾に軽減することができる。

【図面の簡単な説明】

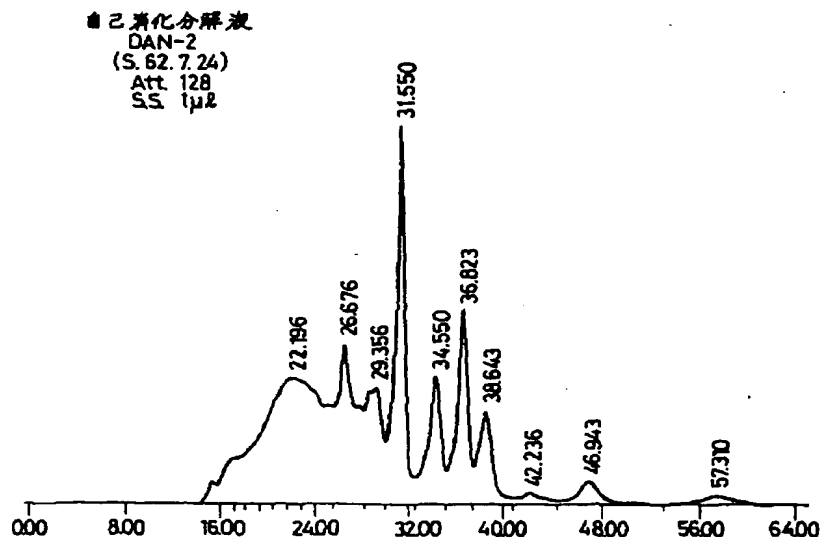
第1図は、ペプチドDAN-100のIRスペクトルを図示したものである。

第2図は、イワシペプチドの降圧効果を図示したグラフである。

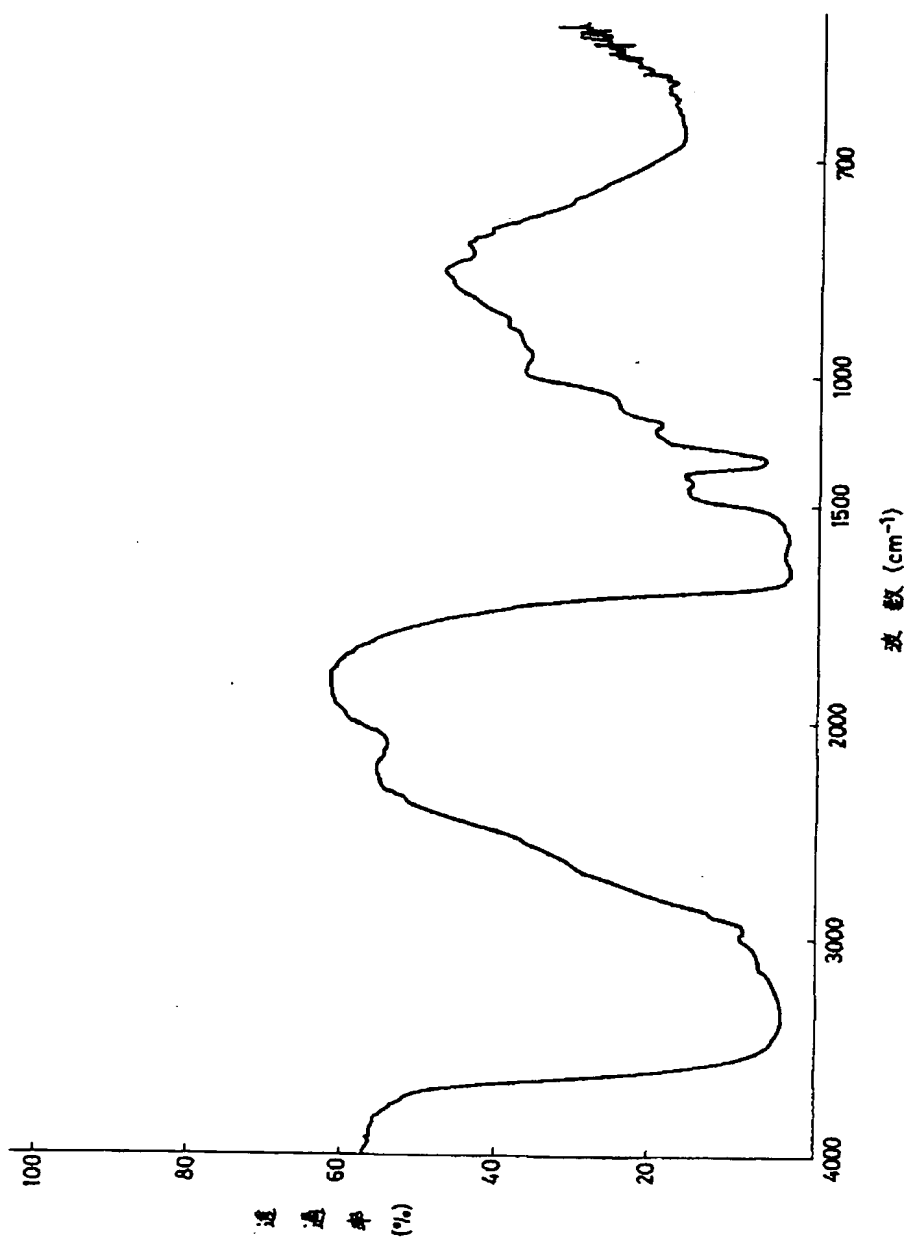
第3図及び第4図は、生物の形態を示す写真で、イワシペプチドを2q及び4q/動物当たり投与した場合の血管拡張効果をそれぞれ示した写真である。

第5図、第6図、第7図は、それぞれDAN-2、そのセライト濾過物及びイワシペプチドの液体クロマトグラムである。

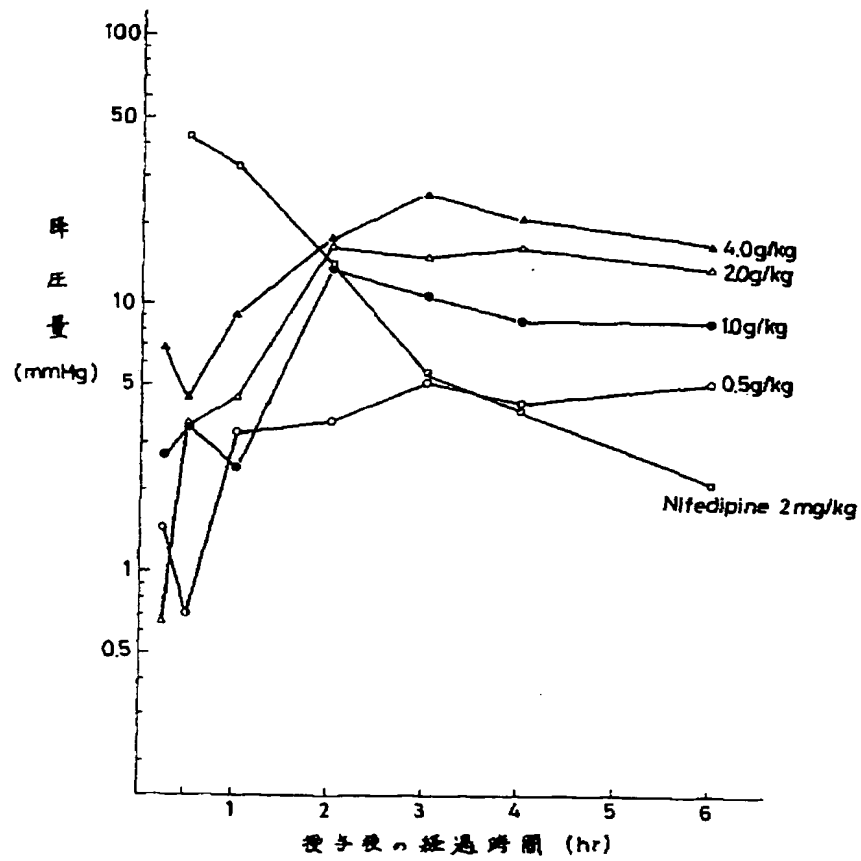
【第5図】



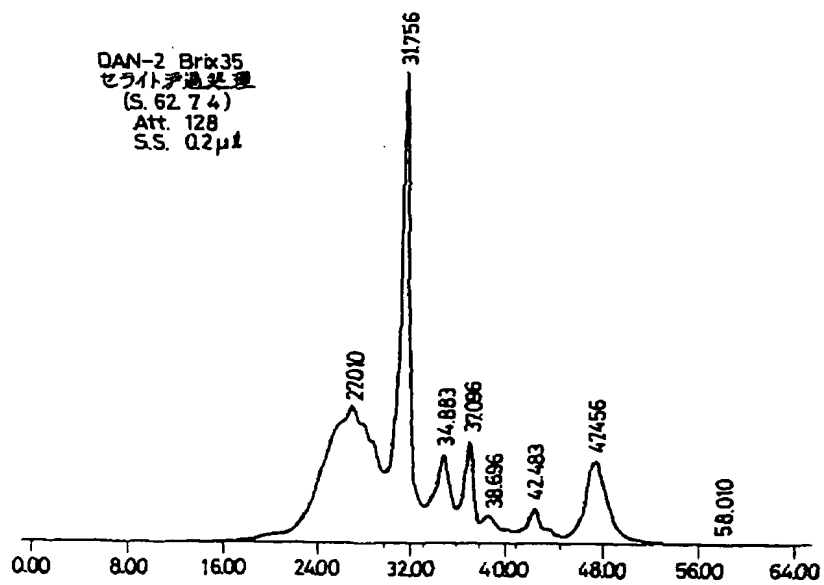
【第1図】



【第2図】



【第6図】



【第3図】



投与後 30分



投与後 120分



投与後 20分



投与後 60分



投与前

【第4図】



投与後 30分



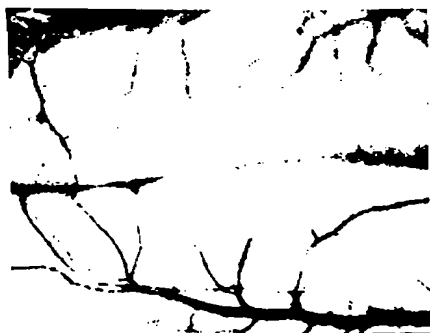
投与後 120分



投与後 20分



投与後 60分



投与前

【第7図】

イソペアチド
(MW. 5000-10000)
S. 62.7 25 水最大
Att. 128
S.S. 6 μ l

